



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE



ANA CLAUDIA PARADELLA FREITAS MARANHÃO

**AVALIAÇÃO DA PROFILAXIA ANTIMICROBIANA PARA A
APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NO DETRUSOR EM
PACIENTES COM BEXIGA NEUROGÊNICA EM UM HOSPITAL
DE REABILITAÇÃO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Salvador
2016**

ANA CLAUDIA PARADELLA FREITAS MARANHÃO

**AVALIAÇÃO DA PROFILAXIA ANTIMICROBIANA PARA A
APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA NO DETRUSOR EM
PACIENTES COM BEXIGA NEUROGÊNICA EM UM HOSPITAL
DE REABILITAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Brites
Alves

**Salvador
2016**

M311 Maranhão, Ana Claudia Paradella Freitas
Avaliação da profilaxia antimicrobiana para a aplicação de toxina botulínica no detrusor em pacientes com bexiga neurogênica em um hospital de reabilitação / Ana Claudia Paradella Freitas Maranhão. – Salvador , 2016.
45 f. ; il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Brites Alves

1. Bacteriúria/Terapia – Teses. 2. Anti-Infecçioso/Administração & dosagem – Teses. 3. Bexiga Urinária Neurogênica – Teses. 4. Toxinas Botulínicas – Teses. I. Alves, Carlos Roberto Brites. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título

CDU 616.62
NLM WJ140

COMISSÃO EXAMINADORA

Dra. Fabianna Márcia Maranhão Bahia

Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil, (2010)

Pesquisadora da Fundação Bahiana de Infectologia, Brasil

Dr. Eduardo Martins Netto

Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil, (2006)

Médico da Universidade Federal da Bahia, Brasil

Dra. Nanci Ferreira da Silva

Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil, (2007)

CLT da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

Dedicatória

À minha família pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Carlos Brites, por dividir comigo seus conhecimentos desde a graduação, residência e pela disponibilidade em me orientar neste projeto.

Aos colegas Elaine Coutinho Netto e André Ferraz pelo incentivo e apoio neste trabalho.

A Alfredo Carlos da Silva, pela colaboração no preparo e análise do banco de dados. A

Marilene Félix da Silva pelo auxílio na preparação do artigo e dissertação.

A Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação por prestar um serviço de excelência para os pacientes e eu poder fazer parte desta equipe.

Epígrafe

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”. (José de Alencar)

LISTA DE FIGURAS

Artigo de revisão

Figura 1 - Mecanismos de ação da toxina botulínica.....	19
Figura 2 - Pontos de aplicação da toxina botulínica na bexiga	20
Figura 3 - Efeitos positivos e negativos da antibióticoprofilaxia cirúrgica.....	22

LISTA DE TABELAS

Artigo submetido ao Brazilian Journal of Infectious Disease

Tabela 1 - Características dos pacientes por grupo de tratamento	37
Tabela 2 - Distribuição dos fatores de risco nos grupos de tratamento	37
Tabela 3 - Microorganismos encontrados na urocultura antes e após a aplicação da toxina botulínica A	38
Tabela 4 - Casos de ITU por grupo de tratamento	38
Tabela 5 - Casos de ITU por grupo de tratamento e diagnóstico	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATB	Antibiótico
BA	Bacteriuria assintomática
BN	Bexiga neurogênica
BoNTA	Toxina botulínica do tipo A
ITU	Infecção sintomática do trato urinário
LMt	Lesão medular traumática
LMnt	Lesão medular não traumática
RTUP	Ressecção transuretral da próstata
UFC	Unidades formadoras de colônia

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS	
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	14
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	14
3. ARTIGOS	
3.1 ARTIGO DE REVISÃO: Profilaxia antimicrobiana para a aplicação de toxina botulínica em pacientes com bexiga neurogênica.....	15
3.2 ARTIGO ORIGINAL: Antibiotic protocols for detrusor BoNTA injection	24
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
5. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS.....	40
6. ANEXOS	
6.1 ANEXO A – SUBMISSÃO DO ARTIGO ÉTICA.....	42
6.2 ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	43

RESUMO

Objetivo principal: Descrever as taxas de infecção do trato urinário (ITU) ocorridas durante a 1ª semana após a aplicação de toxina botulínica do tipo A (BoNTA) no detrusor, em pacientes com bexiga neurogênica (BN), que receberam tratamento para bacteriúria assintomática (BA) com diferentes esquemas de antibiótico (ATB). **Pacientes e métodos:** Estudo retrospectivo de análise de prontuários de pacientes com lesão medular traumática (LMt) e não traumática (LMnt), internados em um Hospital de Reabilitação para aplicação de BoNTA no detrusor, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2013. Foi avaliada a ocorrência de ITU durante a primeira semana após a intervenção em três grupos de pacientes, de acordo com o tempo de uso de ATB para tratamento da BA (> 3 dias, 3 dias, dose única). Todos os pacientes realizavam cateterismo vesical intermitente com sonda de nelaton e realizaram o procedimento com um cistoscópio rígido, sob anestesia geral ou regional com sedação. Os critérios de exclusão foram aplicação de BoNTA no esfíncter ou outro procedimento cirúrgico concomitante. **Resultados:** Foram avaliados 616 procedimentos no período do estudo. A média de idade da população foi de 37 anos ($\pm 11,6$); 68% eram do sexo masculino; 66% eram portadores de LMt e 34% LMnt. Foram identificados 11 casos de ITU (1,8%), sendo 5 no grupo que usou ATB por mais de 3 dias (4,8%), 1 no grupo que usou ATB por 3 dias (0,6%) e 5 no grupo que usou dose única (1,5%). **Conclusão:** As taxas de ITU relacionadas a aplicação de BoNTA no detrusor para este grupo de pacientes foi baixa independente do tempo de uso de ATB. Faz-se necessário a realização de ensaios clínicos randomizados para avaliar eficácia do tratamento da BA em pacientes com BN candidatos a aplicação de BoNTA no detrusor.

Palavras-chave: Toxina botulínica Tipo A; Bexiga neurogênica; Infecções urinárias; Bacteriúria; Antibioticoprofilaxia.

ABSTRACT

Main objective: To describe the symptomatic urinary tract infection rates (UTI) after detrusor botulinum toxin A (BoNTA) injection in three groups of patients with neurogenic bladder (NB) treated for asymptomatic bacteriuria (AB) with different antibiotic regimens. **Patients and Methods:** Retrospective analysis of medical records of adult patients with traumatic and non-traumatic spinal cord injury admitted to BoNTA injection in a Rehabilitation Hospital, between January 2007 and December 2013. We evaluated the occurrence of UTI during the first week after the procedure according to the duration of antibiotics for the treatment of AB (more than 3 days, 3 days, single dose). All patients were performing self or assisted clean intermittent bladder catheterization, with single-use catheter. Exclusion criteria were BoNTA injection into the sphincter or other concomitant surgical procedure. **Results:** A total of 616 procedures were performed during the study period. The mean age was 37 years (± 11.6); 68% were male; 66% of patients had traumatic spinal cord injury and 34% non-traumatic spinal cord injury. There were 11 cases of UTI (1.8%), 5 patients within the group that had antibiotic for more than 3 days (4.8%), 1 case within the group that had antibiotic for 3 days (0.6%) and 5 patients within the group that had a single dose (1.5%). **Conclusion:** Symptomatic UTI rates related to detrusor BoNTA injection in patients with NB is low regardless of the duration of antibiotics for the treatment of AB. Randomized clinical trials should be conducted to conclusions about the treatment of AB in patients candidates for BoNTA.

Keywords: Botulinum toxin type A; Neurogenic bladder; Urinary tract infections; bacteriuria; Antibiotic prophylaxis.

1. INTRODUÇÃO

Profilaxia antimicrobiana é a administração de antimicrobiano antes ou durante o procedimento cirúrgico, com a intenção de reduzir o risco de infecção local ou sistêmica pós procedimento. O potencial benefício da profilaxia antimicrobiana é determinado por fatores inerentes ao paciente, relacionados ao procedimento e ao potencial de morbidade da infecção. A profilaxia antimicrobiana é recomendada apenas quando os benefícios superam os riscos e previne custos (incluindo a despesa com o antibiótico e sua administração, risco de reações alérgicas e outros eventos adversos e indução de resistência bacteriana). Com o crescente problema da resistência bacteriana, a discussão sobre profilaxia antimicrobiana e sua duração são de extrema importância para evitar a resistência bacteriana induzida pelo uso desnecessário de antibióticos.

O uso de profilaxia antimicrobiana em procedimentos urológicos endoscópicos ainda é um tópico controverso. Em trabalho publicado por Çek e cols. em 2012¹, onde foi avaliado o uso de antibioticoprofilaxia em procedimentos urológicos em países da Europa, foi observada grande discrepância entre os países, regiões e perfil dos hospitais, também baixa adesão às recomendações das diretrizes publicadas.

A aplicação de toxina botulínica no detrusor é um procedimento endourológico que tem sido amplamente utilizado para tratamento da hiperatividade detrusora em pacientes com bexiga neurogênica decorrente de lesão medular que não respondem ao tratamento convencional. O procedimento envolve injeções que penetram a barreira mucosa.

As diretrizes das Sociedades Americana e Européia de Urologia se referem a procedimentos endourológicos e transuretrais, porém não citam a aplicação de toxina botulínica no detrusor. Para estes tipos de procedimentos, as principais complicações são a bacteriúria, infecção urinária sintomática (ITU) e mais raramente bacteremia e sepse. A bacteriúria assintomática (BA) após os procedimentos endourológicos geralmente não tem significância clínica e pode desaparecer espontaneamente.

¹ Çek M, Tandoğdu Z, Naber K, Tenke P, Wagenlehner F, van Oostrum E et al. Global Prevalence Study of Infections in Urology Investigators. Antibiotic prophylaxis in urology departments, 2005-2010. Eur Urol. 2013 Feb;63(2):386-94.

Um artigo de revisão sistemática publicado por Alsaywid e Smith em 2013² avaliou a efetividade da profilaxia antimicrobiana na redução do risco de infecção do trato urinário em procedimentos urológicos transuretrais (cistoscopia, ressecção transuretral da próstata e ressecção transuretral de tumor de bexiga) em pacientes que receberam antibiótico profilático ou placebo. O estudo incluiu pacientes com urina estéril antes do procedimento e pacientes com bexiga neurogênica foram excluídos. O estudo publicado por Moutallib e cols em 2010³, que avaliou o risco de infecção urinária em pacientes com bexiga neurogênica submetidos a aplicação de toxina botulínica no detrusor sem uso de antibiótico, incluiu apenas pacientes com urina estéril antes do procedimento. A taxa de infecção urinária ocorrida na primeira semana após a aplicação da BoNTA foi de 7,1%.

No Guideline publicado pela Associação Americana de Infectologia fica claro que não há evidência de benefício em tratar a bacteriúria assintomática. Bacteriúria assintomática está presente em aproximadamente 70% dos pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica que realizam cateterismo vesical intermitente em função das alterações funcionais, estase urinária, além da própria técnica de esvaziamento da bexiga. O cateterismo vesical permite a entrada de bactérias diretamente na bexiga, lesa o urotélio e não permite a limpeza mecânica pela passagem de urina no ureter como ocorreria na micção espontânea. Existe a indicação de tratar a BA apenas se o paciente apresentar sintomas clínicos de infecção.

A recomendação atual para aplicação da toxina botulínica orienta uso de antibiótico por 3 dias antes, no dia e 3 dias depois da aplicação mesmo para pacientes com urina estéril (Rovner, 2014)⁴. Para a nossa população de pacientes o objetivo da antibioticoprofilaxia para aplicação de toxina botulínica no detrusor é a prevenção de ITU sintomática, bacteremia e sepse. A persistência da BA é esperada e não traz prejuízo ao paciente. No atual cenário de resistência bacteriana o uso criterioso dos antibióticos é imperativo. No presente estudo foram comparadas as taxas de ITU sintomática ocorrida até 7 dias após a aplicação de toxina botulínica no detrusor, com base em 3 diferentes esquemas de tratamento da BA.

² Alsaywid BS, Smith GH. Antibiotic prophylaxis for transurethral urological surgeries: Systematic review. *Urol Ann.* 2013 Apr;5(2):61-74.

³ Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, De Boissezon X, Malavaud B et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int.* 2010 Dec;106(11):1677-80.

⁴ Rovner E. Chapter 6: Practical aspects of administration of onabotulinumtoxinA. *Neurourol Urodyn.* 2014 Jul;33 Suppl 3:S32-7.

1. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Descrever as taxas de ITU ocorridas durante a primeira semana após aplicação de toxina botulínica do tipo A (BoNTA) no detrusor, em três grupos de pacientes com bexiga neurogênica, que receberam tratamento para bacteriúria assintomática com diferentes esquemas de antibiótico.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Descrever os fatores de risco associados a ocorrência de ITU na população do estudo. Descrever o perfil bacteriano das uroculturas obtidas antes e após o procedimento.

3 ARTIGOS

3.1 ARTIGO DE REVISÃO DA LITERATURA

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA PARA APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA EM PACIENTES COM BEXIGA NEUROGÊNICA

Ana C. Paradella

Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Bahia, Brasil.

RESUMO

Pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica que não respondem ao tratamento convencional são candidatos à aplicação de toxina botulínica no detrusor. O tratamento da hiperatividade detrusora traz como benefícios a diminuição da frequência do cateterismo, aumento da complacência, diminuição das perdas urinárias (incontinência), maior proteção do trato urinário superior, diminuição dos episódios de ITU, levando a uma melhora da qualidade de vida do paciente. Apesar da aplicação da toxina botulínica na urologia estar bastante difundida, não existe consenso sobre as recomendações para manejo pré-operatório, incluindo o tratamento da BA, e nos poucos trabalhos encontrados sobre este tema, não foram incluídos pacientes com bexiga neurogênica que já realizam cateterismo vesical intermitente e possuem bexiga colonizada. Estes pacientes apresentam altas taxas de bacteriúria assintomática em função das alterações anatômicas e funcionais da bexiga, além da técnica utilizada para esvaziamento. A literatura recomenda o tratamento da BA para pacientes que irão realizar ressecção transuretral ou biópsia da próstata, ou que apresentem sintomas clínicos de infecção. Para outros procedimentos urológicos não existem estudos conclusivos.

Palavras chave: toxina botulínica tipo A; bexiga neurogênica; bacteriúria assintomática

Bacteriúria assintomática e infecção do trato urinário em pacientes com lesão medular

Bacteriúria assintomática é um achado comum e geralmente benigno em pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica, independente da forma de esvaziamento da bexiga. A definição de BA para esta população de pacientes é a presença de microrganismo em quantidade igual ou superior a 10^2 UFC/ml em amostra de urina colhida através de cateterismo vesical com técnica asséptica(1-3). Ressalta-se ainda o fato de que em pacientes com lesão medular que realizam cateterismo vesical intermitente a bacteriúria polimicrobiana é um achado comum.

Pacientes com bexiga neurogênica sofrem frequentes episódios de infecção sintomática do trato urinário. Uma complexa inter-relação entre mecanismos intrínsecos de defesa, alterações no esvaziamento e o cateterismo vesical estão implicados na patogênese da infecção urinária em pacientes com bexiga neurogênica, tornando-os mais vulneráveis(4).

A flora do introito vaginal, da região periuretral e da uretra é multibacteriana e inclui lactobacillus, estafilococos coagulase-negativo, corynebacterias e estreptococos. Este microambiente biológico interfere no estabelecimento de bactérias uropatogênicas, servindo de barreira contra infecção urinária. Em pacientes com bexiga neurogênica, esta flora é alterada, passando a existir vários membros da família das *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, e espécies de *Enterococos*. Os estudos mostram correlação entre as espécies isoladas da urina e períneo nestes pacientes. A camada de glicosaminoglicanos que reveste a superfície urotelial, inibe a ligação de microrganismos ao urotélio e é considerada uma importante barreira contra a invasão bacteriana. Apesar de existirem poucos estudos publicados sobre este assunto, acredita-se que, em pacientes com bexiga neurogênica, múltiplos fatores podem levar a ruptura desta barreira, como a distensão vesical, o aumento da pressão intravesical, cateterismos intermitentes e inflamação crônica. A secreção de imunoglobulina A (s-IgA) na superfície mucosa atua como principal mediador da resposta imune humoral na bexiga contra infecção ascendente. A s-IgA aglutina os microrganismos e interfere na aderência destes nas células epiteliais. Estudos têm demonstrado níveis mais baixos de s-IgA no urotélio de pacientes com bexiga neurogênica, quando comparado com controles. Existem ainda estudos que demonstraram alteração na expressão de proteínas de células uroteliais diferenciadas que podem estar relacionadas a defeitos na apoptose. O aumento da pressão intravesical e a maior distensão da bexiga podem diminuir o fluxo sanguíneo ao órgão, levando a isquemia e diminuição da chegada de leucócitos e outros agentes antibacterianos relacionados à resposta imune.

A micção é um mecanismo protetor contra a infecção, pois impede o acúmulo de bactérias na urina. Alterações da pressão intraluminal do trato urinário inferior causadas pelas alterações no detrusor e/ou esfíncter, podem levar a alterações em todo o trato urinário, resultando na diminuição do fluxo e aumento da resistência durante a micção. A estase urinária prejudica os mecanismos naturais de proteção do trato urinário, incluindo o efeito de lavagem (“washout”) da micção e a capacidade fagocítica das células epiteliais da bexiga. Com a micção ineficiente, permanece resíduo na bexiga, diminuindo a expulsão das bactérias e aumentando

a predisposição para ITU. O cateterismo vesical intermitente é a principal forma de esvaziamento vesical em pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica e geralmente é utilizado em combinação com medicações que influenciam na função da bexiga. A preservação da função renal é o objetivo final do tratamento. Mesmo que algumas técnicas de cateterização da bexiga sejam mais seguras que outras, nenhuma pode ser realizada sem o potencial risco de introduzir microrganismos no trato urinário. O cateterismo vesical permite a entrada de bactérias diretamente na bexiga, lesa o urotélio e não permite a limpeza mecânica pela passagem de urina no ureter como ocorreria na micção espontânea(4).

A incidência de ITU na população de pacientes que realiza cateterismo vesical intermitente é de 2,72%(5). Os fatores de risco relacionados a ITU de acordo com o NIDRR (National Institute on Disability and Rehabilitation Research) estão divididos em categorias relacionadas à função e anatomia do trato urinário (dissinergia do detrusor/esfincter, alta pressão de enchimento, resíduos pós-miccionais elevados e refluxo vésico-ureteral), características demográficas (nível de independência funcional, higiene pessoal) e forma de esvaziamento da bexiga (cateterismo intermitente, sonda vesical de demora, condom). Os sinais e sintomas sugestivos de ITU em pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica incluem febre, dor ou desconforto em flancos ou região supra-púbica, perdas urinárias, aumento da espasticidade, disreflexia autonômica, prostração. A bacteriúria assintomática é distinguida da infecção urinária pela ausência de sinais e sintomas(2).

Pacientes com lesão medular costumam vir de internações prolongadas, em unidades de terapia intensiva, fazem uso de antibióticos de amplo espectro, catéteres e geralmente apresentam colonização urinária assintomática por microrganismos multirresistentes. Um estudo investigou a prevalência de microrganismos multirresistentes na urina de pacientes com lesão medular em um hospital de reabilitação, encontrando a prevalência de 16,2%, predominando as espécies de gram negativos(6). Pela dificuldade em diferenciar com precisão entre organismos cultivados que estão causando a infecção dos colonizadores assintomáticos, o tratamento deve cobrir todos os organismos potencialmente patogênicos obtidos a partir de culturas de urina, em pacientes com diagnóstico clínico de infecção.

Atualmente não se recomenda a investigação e tratamento da BA como procedimento de rotina em pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica. Efeitos negativos relacionados ao tratamento incluem os efeitos adversos aos antibióticos e reinfecção por microrganismos

com maior perfil de resistência antimicrobiana. Apesar das evidências na literatura, o tratamento da bacteriúria assintomática ainda é comum.

Uso da toxina botulínica para tratamento da hiperatividade detrusora neurogênica em pacientes com lesão medular

A hiperatividade detrusora é descrita como neurogênica quando associada a um condição neurológica. No estudo urodinâmico esta alteração se caracteriza por contrações involuntárias do detrusor durante a fase de enchimento da bexiga, podendo estar associada a redução da complacência e pressão de enchimento elevada. Isto pode resultar em complicações para o trato urinário baixo como as infecções urinárias, cálculos, fibrose, trabeculações, disreflexia autonômica, assim como refluxo vesico-ureteral e insuficiência renal. Além disso, a hiperatividade detrusora neurogênica pode causar impacto negativo na sexualidade. O tratamento utilizado para aumentar a capacidade da bexiga inclui drogas anticolinérgicas. Este tipo de tratamento precisa ser mantido de forma contínua e alguns pacientes não toleram os efeitos colaterais (boca seca, constipação intestinal, tontura, turvação visual) ou não apresentam resposta satisfatória à medicação. Quando o tratamento com drogas anticolinérgicas falha, uma das alternativas é a aplicação da toxina botulínica do tipo A, em função da sua efetividade, segurança, facilidade de uso e reprodutibilidade de resultados após aplicações repetidas(7). As preparações mais comumente utilizadas são o Botox® (onabotulinumtoxinA, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) e o Dysport® (abobotulinumtoxinA, Ipsen, Inc., Slough, Berkshire, UK).

As injeções de toxina botulínica no detrusor para tratamento da bexiga neurogênica, foram primeiramente descritas por Schurch e cols(8), para tratar a dissinergia detrusor–esfíncter, quando foi injetada no músculo esfíncteriano externo. A toxina botulínica do tipo A é produzida pelo *Clostridium botulinum*, bactéria gram positiva, anaeróbia. A neurotoxina se liga nas terminações nervosas pré-sinápticas e entra no neurônio através de mecanismo de endocitose receptor-mediado. Dentro da célula a toxina botulínica quebra a SNAP-25, proteína essencial para a fusão da vesícula sináptica. Essa quebra resulta na inibição da secreção de acetilcolina, levando a desnervação química temporária, e perda ou redução da atividade neuronal no órgão. Na bexiga, seu efeito leva ao relaxamento da musculatura detrusora e inibição da inervação eferente, permitindo uma maior expansão e enchimento(9). Os benefícios terapêuticos incluem a diminuição da frequência do cateterismo, aumento da

complacência, diminuição das perdas urinárias (incontinência), maior proteção do trato urinário superior, diminuição dos episódios de ITU, levando a uma melhora da qualidade de vida. Os efeitos da toxina não são permanentes, sendo necessário reaplicações. As terminações nervosas desenvolvem novos sítios de liberação de acetilcolina, voltando a ser funcional em torno de 3 a 9 meses. Este tempo depende da dose e do local da aplicação (Fig.1) (9).

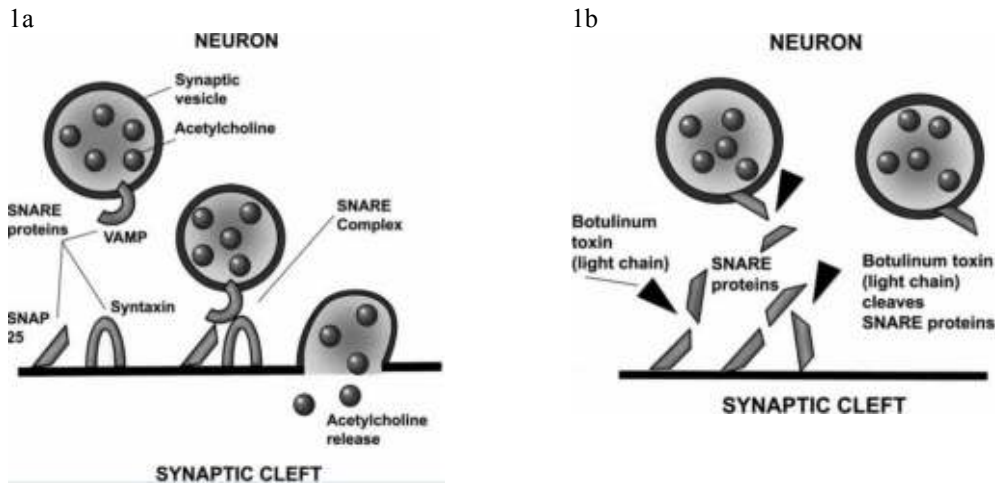


Figura 1 - Mecanismos de ação da toxina botulínica.

- a) Vesículas sinápticas contendo acetilcolina. A VAMP, SNAP 25 e Sintaxina se ligam formando o complexo SNARE e liberando a acetilcolina.
- b) A toxina botulínica desfaz as ligações proteicas do complexo SNARE o que impede a liberação de acetilcolina.

Fonte: Linsenmeyer, 2013 (Ref.(9))

Os eventos adversos relacionados à injeção intravesical de toxina botulínica podem ser divididos em eventos locais e sistêmicos. Os eventos locais incluem dor, infecção e hematúria. Ocorrem eventos adversos sistêmicos quando a toxina migra para fora do detrusor, com relato na literatura de fraqueza muscular generalizada ou hipostenia. Também pode ser relacionada ao volume da injeção, volume da diluição ou ponto de injeção.

Profilaxia cirúrgica em urologia

Os objetivos da antibioticoprofilaxia cirúrgica em urologia são a prevenção da bacteremia, infecção da ferida cirúrgica, bacteriúria pós operatória e infecção urinária. As infecções urinárias pós operatórias representam a maior causa de morbidade em pacientes após procedimentos urológicos. Os benefícios da prevenção da bacteriúria pós operatória não estão bem definidos.

A eficácia da profilaxia antimicrobiana em alguns procedimentos urológicos já foi bem estudada, porém na maioria dos trabalhos pacientes com fatores de risco foram excluídos, assim como aqueles com bacteriúria pré operatória. Consideram-se como fatores de risco específicos para a cirurgia urológica as anomalias anatômicas e funcionais do trato urinário, obstrução, cálculos e catéteres (internos e externos). Fatores de risco pós operatórios incluem tempo de cateterização, modo de irrigação (aberto x fechado) e presença de piúria. Está bem estabelecido o uso de antibiótico profilático para a RTUP, biópsia transretal da próstata, litotripsia extra-corpórea e ureterorenoscopia. Para outros procedimentos urológicos não encontramos dados conclusivos na literatura. As recomendações atuais sugerem o uso de antibiótico oral (quinolona, sulfametoxazol/trimetoprim) ou intravenoso (cefazolina) para procedimentos com manipulação do trato urinário inferior em pacientes que apresentam fatores de risco para infecção(10).

A aplicação de toxina botulínica no detrusor é um procedimento endourológico que tem sido amplamente utilizado para tratamento da hiperatividade detrusora em pacientes com bexiga neurogênica decorrente de lesão medular que não respondem ao tratamento convencional(7;11). O procedimento envolve injeções que penetram a barreira mucosa (Fig.2).

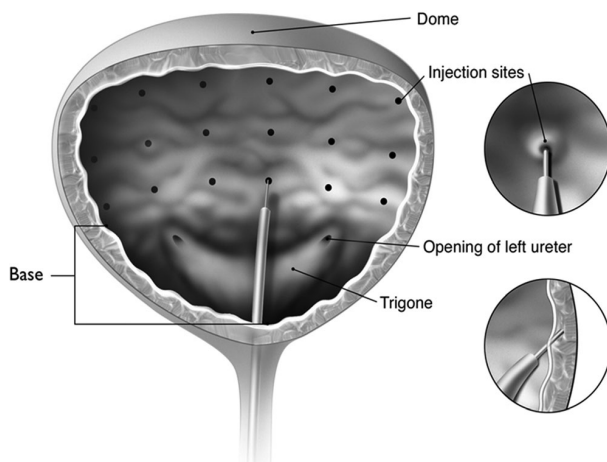


Figura 2 - Pontos de aplicação da toxina botulínica na bexiga
Fonte: Rovner, 2014(Ref.(11))

Para procedimentos urológicos endoscópicos o uso de profilaxia antimicrobiana é um tópico controverso. Em trabalho publicado em 2013, onde foram avaliados o uso de antibioticoprofilaxia em procedimentos urológicos em países da Europa, foi observada grande discrepância entre os países, regiões e perfil dos hospitais, também baixa adesão as recomendações dos guidelines publicados(13;14). Quando pesquisamos as recomendações

sobre o manejo da bacteriúria assintomática antes dos procedimentos, não encontramos muitos trabalhos na literatura. Uma revisão sistemática cujo objetivo foi avaliar a efetividade da profilaxia antimicrobiana na redução do risco de infecção do trato urinário em procedimentos urológicos transuretrais, avaliou os achados de 42 estudos, todos eles exigiam a presença de urina estéril antes do procedimento como critério de inclusão, e pacientes com bexiga neurogênica foram excluídos(15). O único estudo encontrado que avaliou a necessidade de antibioticoprofilaxia em pacientes com bexiga neurogênica que aplicaram toxina botulínica no detrusor, incluiu apenas pacientes com urina estéril antes do procedimento(16). Por falta de estudos conclusivos avaliando o benefício do tratamento da bacteriúria assintomática para procedimentos urológicos endoscópicos, como a aplicação de toxina botulínica no detrusor, admitiu-se concluir que, em função da manipulação do trato urinário “contaminado”, existiria o mesmo potencial de complicação da RTUP, e dessa forma seriam mantidos os mesmos benefícios do tratamento da bacteriúria antes da intervenção.

Existem porém, ainda outras questões a considerar. Quanto tempo antes do procedimento deve ser feita a coleta da urina para urocultura? Se a cultura for obtida com muita antecedência a flora pode mudar, comprometendo a seleção do antibiótico. Quanto tempo antes do procedimento deve-se iniciar o uso do antibiótico? Se começar muito antes pode haver seleção de microrganismo resistente. Finalmente, por quanto tempo deve-se manter o uso de antibiótico após o procedimento? O tratamento, nesse contexto, não teria como objetivo tratar a bacteriúria e sim prevenir infecção e sepse. O uso de antibióticos apenas durante o procedimento seria efetivo, não necessitando de terapia prolongada(17). Existem estudos que mostraram que ocorre recolonização precoce após o tratamento da BA, e as espécies bacterianas apresentam perfil de resistência maior aos antimicrobianos.

Um trabalho publicado em 2015 mostra que, na opinião de especialistas, a presença de bacteriúria assintomática não contra-indica a aplicação de toxina botulínica no detrusor e a necessidade de uso profilático de antibiótico deve ficar a critério de cada centro(18). Entende-se que a indicação de profilaxia depende do tipo de intervenção e das características de risco individual de cada paciente, devendo, portanto, ser adaptada. O efeito desejado de redução da carga bacteriana deve ser balanceado com as consequências negativas, como os efeitos adversos e a seleção de cepas resistentes (Fig. 3) (19).

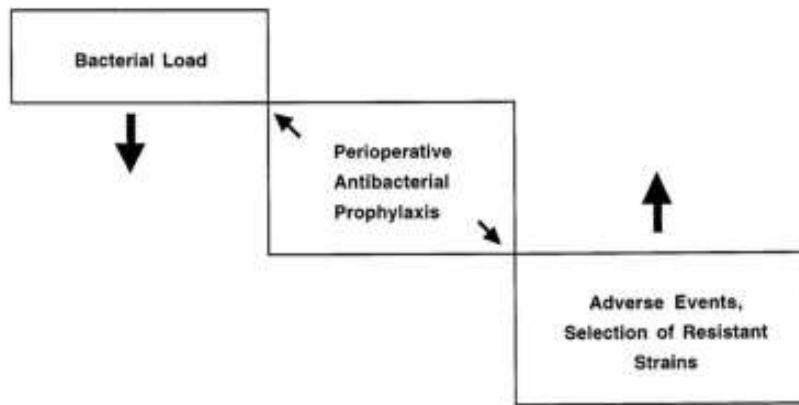


Figura 3 – Efeitos positivos e negativos da antibióticoprofilaxia cirúrgica Fonte: Naber, et al., 2001(20)

Conclusão

Apesar do uso da toxina botulínica em urologia estar se tornando uma prática comum, não existem estudos sobre recomendações de profilaxia antimicrobiana. São necessários ensaios clínicos randomizados placebo-controlados para avaliação do benefício da profilaxia antimicrobiana para aplicação da toxina botulínica no detrusor, incluindo o tratamento prévio da BA. Os estudos devem contemplar questões relativas a escolha do antibiótico, a via de administração e a necessidade de profilaxia para pacientes com urina estéril. Com estes dados será possível elaborar protocolos de profilaxia antimicrobiana, respeitando as premissas para o uso racional dos ATB e diminuindo a chance de superinfecção, de disseminação de microrganismos multirresistentes, mantendo a segurança dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- (1) D'Hondt F, Everaert K. Urinary tract infections in patients with spinal cord injuries. *Curr Infect Dis Rep* 2011 Dec;13(6):544-51.
- (2) Garcia Leoni ME, Esclarin De RA. Management of urinary tract infection in patients with spinal cord injuries. *Clin Microbiol Infect* 2003 Aug;9(8):780-5.
- (3) Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005 Mar 1;40(5):643-54.
- (4) Vasudeva P, Madersbacher H. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *Neurourol Urodyn* 2014 Jan;33(1):95-100.

- (5) Esclarin De RA, Garcia LE, Herruzo CR. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol* 2000 Oct;164(4):1285-9.
- (6) Yoon SB. Prevalence and risk factors for highly resistant microorganisms in urinary isolates from newly admitted patients in the National Rehabilitation Center, Korea. *J Rehabil Med* 2014 Sep;46(8):814-8.
- (7) Mehta S, Hill D, McIntyre A, Foley N, Hsieh J, Ethans K, et al. Meta-analysis of botulinum toxin A detrusor injections in the treatment of neurogenic detrusor overactivity after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2013 Aug;94(8):1473-81.
- (8) Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996 Mar;155(3):1023-9.
- (9) Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med* 2013 Sep;36(5):402-19.
- (10) Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013 Feb 1;70(3):195-283.
- (11) Rovner E. Chapter 6: Practical aspects of administration of onabotulinumtoxinA. *Neurourol Urodyn* 2014 Jul;33 Suppl 3:S32-S37.
- (12) Rapp DE, Lucioni A, Bales GT. Botulinum toxin injection: a review of injection principles and protocols. *Int Braz J Urol* 2007 Mar;33(2):132-41.
- (13) Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in urology. *Int J Antimicrob Agents* 2004 Mar;23 Suppl 1:S17-S23.
- (14) Grabe M. Antibiotic prophylaxis in urological surgery, a European viewpoint. *Int J Antimicrob Agents* 2011 Dec;38 Suppl:58-63.
- (15) Alsaywid BS, Smith GH. Antibiotic prophylaxis for transurethral urological surgeries: Systematic review. *Urol Ann* 2013 Apr;5(2):61-74.
- (16) Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, De B, X, Malavaud B, et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int* 2010 Dec;106(11):1677-80.
- (17) Sayin KS, Aybek Z, Tekin K, Okke D, Akalin S, Altintas S, et al. Is short course of antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria before urologic surgical procedures sufficient? *J Infect Dev Ctries* 2012 Feb;6(2):143-7.
- (18) Jimenez-Cidre MA, Arlandis-Guzman S. OnabotulinumtoxinA in overactive bladder: Evidence-based consensus recommendations. *Actas Urol Esp* 2015 May 22;pii: S0210-4806(15)00152-7.
- (19) Mota RL, Lopes FA, Canhoto A, Barreto JL, Monteiro H. Profilaxia antibiótica em procedimentos urológicos. *Acta Urol* 2010;4:35-42.
- (20) Naber KG, Hofstetter AG, Bruhl P, Bichler K, Lebert C. Guidelines for the perioperative prophylaxis in urological interventions of the urinary and male genital tract. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:321-26.

3.2 ARTIGO ORIGINAL 1

Comparison of different antibiotic protocols for asymptomatic bacteriuria in patients with neurogenic bladder treated with botulinum toxin A

Running title: Antibiotic protocols for detrusor BoNTA injection

PERIÓDICO: Elsevier Editorial System™ for Brazilian Journal of Infectious Disease.

Article Type: Brief Communication

SITUAÇÃO: Submetido

Elsevier Editorial System(tm) for Brazilian Journal of Infectious Diseases

Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Comparison of different antibiotic protocols for asymptomatic bacteriuria in patients with neurogenic bladder treated with botulinum toxin A

Article Type: Brief Communication

Keywords: Botulinum toxin, type A; Urinary tract infections; Bacteriuria; Antibiotic prophylaxis.

Corresponding Author: Dr. Ana Claudia Paradella, M.D.

Corresponding Author's Institution: SARAH Network of Rehabilitation Hospitals

First Author: Ana Claudia Paradella, M.D.

Order of Authors: Ana Claudia Paradella, M.D.; André Musegante, PhD; Carlos Brites, PhD

Abstract: Intravesical botulinum toxin A (BoNTA) injection has been widely used for the treatment of detrusor overactivity in patients with neurogenic bladder due to spinal cord injury who do not respond to conventional treatment. There is no consensus about antibiotic prophylaxis for this procedure. We conducted a retrospective analysis of medical records of adult patients with spinal cord injury who underwent detrusor BoNTA injection between January of 2007 and December of 2013 in a rehabilitation hospital. Occurrence of symptomatic urinary tract infection (UTI) was assessed in 3 groups in accordance with their use of antibiotics (prophylactic dosage, 3 days, more than 3 days) for the treatment of asymptomatic bacteriuria. All patients were performing self or assisted clean intermittent bladder catheterization and underwent a rigid cystoscopy, under general or regional anesthesia with sedation, and the drug used was Botox®. A total of 616 procedures were performed during the study period. There were 11 identified cases of UTI (1.8%) with a trend to a higher rate in the group that used antibiotics for longer time. This report shows that a single dose of antibiotics before the detrusor BoNTA injection is enough to prevent UTI. Randomized clinical trial should be conducted for definitive conclusions.

Suggested Reviewers: Ubirajara Barroso ubarroso@uol.com.br

Eduardo Netto nettoeduardom@hotmail.com

Comparison of different antibiotic protocols for asymptomatic bacteriuria in patients with neurogenic bladder treated with botulinum toxin A

Ana Claudia Paradella*, André Ferraz de Arruda Musegante*, Carlos Brites‡

*SARAH Network of Rehabilitation Hospitals, Salvador/BA, Brazil

‡ University Hospital Professor Edgard Santos, Salvador/BA, Brazil

*Correspondence to: Ana C Paradella - MD and Infectious Disease specialist of SARAH Network of Rehabilitation Hospitals, Av. Tancredo Neves, 2782, Caminho das Árvores, Salvador, Bahia-Brazil/ 41820-900. Telephone: (55 71) 32063333. Fax number: (55 71) 32063333. E-mail: acparadella@hotmail.com

*Correspondence to: Dr. André Ferraz de Arruda Musegante, Urologist of SARAH Network of Rehabilitation Hospitals, Av. Tancredo Neves, 2782, Caminho das Árvores, Salvador, Bahia-Brazil/ 41820-900. Telephone: (55 71) 32063333. Fax number: (55 71) 32063333. E-mail: afmusegante@uol.com.br

‡Correspondence to: Carlos Roberto Brites, Hospital Universitário Prof. Edgar Santos/ Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Rua Augusto Viana, s/n, 6° andar, Canela, Salvador-Bahia/Brazil - 40.110-060. Telephone (55 71) 3283-8123. E-mail: crbrites@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

Antimicrobial prophylaxis is the systemic administration of antibiotics before or during surgery with the intent of reducing the risk of local or systemic infection after the procedure. The potential benefit of antimicrobial prophylaxis is determined by factors inherent to the patient, procedure factors, and the potential morbidity of infection. Antimicrobial prophylaxis is recommended only when the benefits outweigh the risks and anticipated costs (including expense of the antibiotic and its administration, risk of allergic reactions or other adverse events, and induction of bacterial resistance).¹ With the growing problem of bacterial resistance, the discussion of antimicrobial prophylaxis and its duration are extremely important to prevent bacterial resistance induced by unnecessary use of antibiotics.

The use of antimicrobial prophylaxis in urologic endoscopic procedures is a controversial topic.^{2,3} A study published in 2013, which evaluated the use of antibiotic prophylaxis in urological procedures in Europe, observed a significant discrepancy between practices in different countries, regions, and hospital profiles, as well as poor adherence to the published recommended guidelines.⁴

Detrusor botulinum toxin A injection is an endourologic procedure which has been widely used for the treatment of overactivity in patients with neurogenic bladder due to spinal cord injury who do not respond to conventional treatment.⁵ The procedure involves injections that penetrate the mucosal barrier.⁶

The guidelines of the American and European urological associations refer to

endourologic and transurethral procedures, but do not mention the injection of botulinum toxin into the detrusor.^{1,7} For these kinds of procedures, the main complications are bacteriuria, urinary infection and, more rarely, bacteremia and sepsis. Asymptomatic bacteriuria following endourologic procedures generally has no clinical significance and may spontaneously disappear.^{5,7,8}

A systematic review that assessed the effectiveness of antimicrobial prophylaxis in reducing the risk of urinary tract infection in transurethral urologic procedures, evaluated the findings of 42 studies, all of which used the presence of negative urine cultures prior the procedure as inclusion criteria. Patients with neurogenic bladder were excluded.⁹ The only study we found assessing the need for antibiotic prophylaxis in patients with neurogenic bladder for detrusor BoNTA injection included patients with negative urine cultures before the procedure.¹⁰

In the guidelines published by the Infectious Diseases Society of America, it is clear that there is no evidence of benefit in treating asymptomatic bacteriuria. Asymptomatic bacteriuria (AB) is present in approximately 70 % of patients with spinal cord injury and neurogenic bladder who perform intermittent bladder catheterization¹¹ due to the functional abnormalities, urinary stasis, and the bladder emptying technique. There is an indication to treat AB only if the patient exhibits clinical symptoms of infection.

To assess the benefit of treating asymptomatic bacteriuria in the prevention of UTI, a retrospective study was conducted in a rehabilitation hospital, with evaluation of medical records of patients admitted for detrusor BoNTA

injection between January 2007 to December 2013. Patients aged 18 years or older with traumatic and nontraumatic spinal cord injury, performing self or assisted clean intermittent bladder catheterization with a single-use catheter lubricated with 2% xylocaine gel were included. Urine culture with antibiotic susceptibility test was performed for all patients in the first day of hospitalization using midstream urine sample collected by aseptic bladder catheterization. The exclusion criteria were the application of BoNTA into the sphincter or other concomitant surgical procedure.

Patients were divided into three groups for comparative analysis, according to the recommendations of the institutional protocol, which guided on the management of AB. From January 2007 to February 2008, the protocol recommended the use of antibiotics for 7 days based on the results of urine culture and the urological procedure was performed on the fifth day of treatment (group 1); from March 2008 to March 2009, the recommendation has changed to the use of antibiotics for 3 days with the procedure on the second day of treatment (group 2); from April 2009 to December 2013, the recommendation was to use a single dose of antibiotic during anesthetic induction (cefazolin as first option, ciprofloxacin as second option) without taking into account the urine culture (group 3). All patients with negative urine specimens had a single antibiotic dose, regardless of the treatment group.

According to the National Institute on Disability and Rehabilitation Research quantitative urine-culture criteria for the diagnosis of asymptomatic bacteriuria included catheter specimens from individuals on intermittent catheterization in

an amount equal to or greater than 10^2 CFU/ml.^{11,12} The criteria for symptomatic urinary tract infection were the presence of bacteria in catheter specimens from individuals in an amount equal to or greater than 10^5 CFU/ml, associated with at least one of the following clinical symptoms, occurred within 7 days of the detrusor BoNTA injection:¹³ fever (temperature greater than or equal to 37.8°C); worsening of neuropathic pain and/or spasticity; autonomic dysreflexia of unknown cause; increased urine loss between bladder catheterization; gastric symptoms (nausea, vomiting, loss of appetite); lower back or suprapubic pain; dysuria; antibiotic use for treatment of UTI within 7 days of the procedure. Data following discharge were collected through active pursuit (phone call). Patients were submitted to urine culture 45 days after the procedure, when returning for outpatient evaluation.

All patients underwent a rigid cystoscopy under general or regional anesthesia with sedation and remained hospitalized for at least 48 hours. The drug used was Botox® (Allergan Inc., Irvine, CA, USA), 30 applications of 1ml (10 international units reconstituted with saline), distributed throughout the bladder excluding the trigone (total dose of 300 IU). All procedures were performed by the same surgeon.

Demographic data included gender, age and type of injury (traumatic or nontraumatic). Risk factors investigated were hematuria and insertion of an indwelling urinary catheter (IUC) following the procedure, previous diagnosis of *Diabetes mellitus*, chronic use of corticosteroids and smoking. The information was recorded in a database developed in ACCESS 2003 and

analyzed using the statistical package SPSS. Absolute and relative frequencies were used for categorical variables and measures of central tendency and dispersion were used for others. Mann-Whitney or Kruskal- Wallis tests were used for the non-parametric variables. Categorical variables were analyzed using the chi-square test with Yates' correction, Fisher's exact test and the binomial test. Considered statistically significant p -value less than 5%.

There were evaluated 616 procedures performed during the study period on 487 patients (1.3 procedures/patient). Among the patients, 332 (68%) were male; the mean age was 37 (± 11.6); 321 (66%) patients had a traumatic spinal cord injury and 168 (34%) had a nontraumatic spinal cord injury (table 1). Among patients with a traumatic spinal cord injury, 26% had tetraplegia and 74% had paraplegia and in the group with a nontraumatic spinal cord injury, the most common conditions were myelitis (38%), followed by HTLV myelopathy (25%) and myelomeningocele (10%).

Most of patients (92%) had asymptomatic bacteriuria before the procedure, while 8% had negative urine cultures. The most common bacteria in urine specimens taken before and after the procedure were *Escherichia coli*, followed by *Klebsiella pneumoniae*. The prevalence of multidrug resistant bacteria in the urine culture taken before the procedure was 7.3%; in the post- procedure exam it was 9.3%.

We observed a difference with respect to the use of indwelling urethral catheter (IUC) between the groups, wich was more common in the group that

used antibiotics for more than 3 days ($p<0.05$). No patients was in use of corticosteroids or declare to smoke in the 3 study groups (table 2).

During the study period, 11 cases of symptomatic UTI were identified, 5 in the group that treated bacteriuria for more than 3 days (4.8%), 1 in the group that treated for 3 days (0.6%) and 5 (1.5%) in the group that received a single dose. We detected a trend to higher UTI rates in the group that used antibiotics for longer time (≥ 3 days), in comparison with those that used antibiotics for less than 3 days ($p=0.05$). No more than one symptomatic UTI event occurred in the same patient. The symptoms observed in the patients that developed a symptomatic UTI were fever and/or chills (81.8%), pain/supra-pubic discomfort (36.4%), urinary incontinence (27.3%) and dysuria (9%). No patient had pyelonephritis, sepsis, or required intensive care.

In conclusion, the majority of patients in this study had asymptomatic bacteriuria. We observed an increased prevalence of multidrug-resistant bacteria in urine culture performed after the procedure. The study reported 11 cases of symptomatic UTI (1.8%) with no difference between the groups, but with a tendency to be higher in the group that used more than 3 days of antibiotics ($p=0.05$). Most reported clinical symptoms were fever and/or chills. According to the risk factors, only the insertion of IUCs in patients that used antibiotics for more than 3 days showed statistical difference ($p<0.05$).

The finds of this study are in accordance with previous reports, confirming that patients with spinal cord injury who perform intermittent bladder

catheterization have high rates of asymptomatic bacteriuria.^{11,14} These patients need to undergo urologic procedures frequently and preventing the emergence of multidrug-resistant bacteria through the rational use of antibiotics is a priority.¹⁵ According to some experts, the presence of asymptomatic bacteriuria is not a contraindication for the detrusor BoNTA injection and the use of antibiotic prophylaxis should follow the normal routine of each hospital site.¹⁰ There are studies that show that a single dose of antimicrobial has been effective and feasible for the prevention of post-operative infection in urological surgery.¹⁷ A study published in 2010,¹⁰ with neurological patients with sterile urine showed a urinary tract infection rate of 7.1% in patients who did not receive prophylactic antibiotic for detrusor botulinum toxin injection. Randomized clinical trials suggest higher rates, but some studies do not distinguish between symptomatic UTI and asymptomatic bacteriuria. This study describes a low urinary tract infection rate in all treatment groups, suggesting that use of single-dose antibiotic prevents infection complications even in patients with asymptomatic bacteriuria.

Risk factors for UTI include advanced age, smoking, anatomical and functional abnormalities, the use of corticosteroids, immunosuppression, and urethral catheters. The large majority of the patients evaluated in this study had asymptomatic bacteriuria and the risk factors for UTI were similar between the groups. The fact that the group that received antibiotics for more than 3 days in this study kept an IUC in 64.4% after the procedure, may be related to the team experience, since we found that this rate decreased over

the years without relation to complications. The only difference found between the groups was related to the use of antimicrobials for longer periods in patients that used an IUC. In these cases, we found a tendency for statistical difference in the rates of UTI in comparison to the groups that used antibiotics for shorter periods of time ($p=0.05$), suggesting that excessive exposure to antibiotics favors the occurrence of infection. No differences were observed between groups for the other evaluated risk factors.

In current practice updates protocols in institutions aimed at preventing microbial resistance induction generated by the unnecessary use of antibiotics, as well as reducing adverse reactions, hospitalization time and costs. Because it was a non randomized, retrospective study, the external validation of these data are limited. Another issue is that the 487 patients were submitted to 616 interventions, ie 20% of patients approximately participated in more than one group. The similarity in the percentage of symptomatic urinary tract infection after the procedure in the three groups may be due to a population under similar risk further aggravated by the low incidence of the outcome (11 in total). Our results confirm that the use of single dose of antibiotics before the detrusor BoNTA injection in patients with asymptomatic bacteriuria is enough to prevent symptomatic UTI. It is necessary to conduct a randomized clinical trial to assess the effect of different interventions for the management of asymptomatic bacteriuria in patients with neurogenic bladder before detrusor botulinum toxin type A injection.

REFERENCES

1. American Urological Association Education and Research. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. Baltimore (MD): American Urological Association Education and Research, 2007.
2. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol.* 2008 Dec;54:1270-86.
3. Naber KG, Hofstetter AG, Bruhl P, Bichler K, Lebert C. Guidelines for the perioperative prophylaxis in urological interventions of the urinary and male genital tract. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Apr;17:321-6.
4. Cek M, Tandogdu Z, Naber K, et al. Antibiotic prophylaxis in urology departments, 2005-2010. *Eur Urol.* 2013 Feb;63:386-94.
5. Carneiro Neto JA, Bittencourt VG, de OC, Andrade R, Carvalho EM. The use of botulinum toxin type A in the treatment of HTLV-1-associated overactive bladder refractory to conventional therapy. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014 Jul;47:528-32.
6. Rovner E. Chapter 6: Practical aspects of administration of onabotulinumtoxinA. *Neurourol Urodyn.* 2014 Jul;33 Suppl 3:S32-S37.
7. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2013.
8. Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med.* 2013 Sep;36:402-19.
9. Alsaywid BS, Smith GH. Antibiotic prophylaxis for transurethral urological surgeries: Systematic review. *Urol Ann.* 2013 Apr;5:61-74.
10. Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *BJU Int.* 2010 Dec;106:1677-80.
11. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Aug;28 Suppl 1:S42-S48.
12. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005 Mar 1;40:643-54.
13. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. ed. New York : Elsevier, 2015.
14. Togan T, Azap OK, Durukan E, Arslan H. The prevalence, etiologic agents and risk factors for urinary tract infection among spinal cord injury patients. *Jundishapur J Microbiol.* 2014 Jan;7:e8905.
15. Cameron AP, Rodriguez GM, Schomer KG. Systematic review of urological followup after spinal cord injury. *J Urol.* 2012 Feb;187:391-7.

16. Jimenez-Cidre MA, Arlandis-Guzman S. OnabotulinumtoxinA in overactive bladder: Evidence-based consensus recommendations. *Actas Urol Esp*. 2015 May 22;pii: S0210-4806(15)00152-7..
17. Togo Y, Tanaka S, Kanematsu A, et al. Antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urological surgery: a multicenter study. *J Infect Chemother*. 2013 Dec;19:1093-101.

Table 1 - Characteristics of the patients according to treatment group

	> 3 days	3 days	Single dosage	<i>p</i> -value
Mean age (SD)	35.4 (10.7)	37 (11)	36.6 (11)	0.48*
% Male/female	59/41	61/39	66/34	0.25**
% Traumatic/nontraumatic	66/34	66/34	70/30	0.12**
Total	104	170	342	

*Kruskal–Wallis test

**Chi-square test without continuity correction

Table 2 - Risk factors distribution within the patient groups

Risk factors	Groups			<i>p</i> -value
	Single dosage n=342	3 days n=170	>3 days n=104	
Male n(%)	227(66.4)	103(60.6)	61(58.7)	0.23*
Mean age (SD)	36.6(11.1)	37(11.4)	35.4(10.7)	0.41***
Traumatic n(%)	238(69.6)	106(62.4)	64(61.5)	0.14*
Hematuria n(%)	100(29.2)	55(32.4)	38(36.5)	0.35*
IUC n(%)	73(21.3)	49(28.8)	67(64.4)	<0.05*
Diabetes n(%)	6(1.8)	4(2.4)	4(3.8)	0.45*
Corticosteroids n(%)	2(0.6)	1(0.6)	1(1.0)	0.08**
Smoking n(%)	1(0.3)	3(1.8)	0(0)	0.52**

IUC = indwelling urinary catheter

*Chi-square test without continuity correction

**Chi-square test with continuity correction

***Kruskal–Wallis test

Obs.: Tabelas 1 e 2 fazem parte do artigo original 1 submetido ao periódico “Brazilian Journal of Infectious Disease.”

Table 3 – Rate of microorganisms in urine culture before and after the botulinum toxin A injection

Microorganisms	before treatment		after treatment	
	n = 826	%	n = 837	%
<i>Escherichia coli</i>	393	47,60	370	44,20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	155	18,80	162	19,40
<i>Streptococcus agalactiae</i>	67	8,10	68	8,10
<i>Enterococcus faecalis</i>	32	3,90	38	4,50
<i>Streptococcus mitis</i>	18	2,20	14	1,70
Multidrug-resistant MO	-	-	-	-
CESP group	29	3,50	35	4,20
<i>Escherichia coli</i> ESBL+	17	2,10	30	3,60
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	7	0,90	9	1,10
Others	108	12,90	111	13,20
Total		100		100

MO = microorganism

CESP group = Gram-negative constitutive producers of chromosomal beta-lactamases such as AmpC type enzymes (Citrobacter spp, Enterobacter spp, Serratia sp and Proteus spp)

Table 4 – Rate of UTI according to treatment group

≥3 days	Single dosage	p-value
n=274	n=342	
6 (2.2%)	5 (1.5%)	0.55*

*Fisher Exact test

Table 5 - Risk factors according to groups and number of UTI

Risk factors	UTI			p-value
	Single dosage	3 days	>3 days	
	n=5	n=1	n=5	
Male n(%)	3(60)	1(100)	3(60)	1.00**
Mean age (SD)	41.2(6.5)	31	39.2(16.8)	0.31*
Traumatic n(%)	3(60)	1(100)	2(40)	1.00**
Hematuria n(%)	4(80)	1(100)	2(40)	0.54**
IUC n(%)	2(40)	1(100)	3(60)	0.57**
Diabetes n(%)	1(20)	-	-	0.45**

UTI = urinary tract infection

IUC = indwelling urinary catheter

*Kruskal–Wallis test

**Mann-Whitney test

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hospital de reabilitação no qual o trabalho foi desenvolvido é serviço de referência para atendimento de pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica e realiza cerca de 20 aplicações de toxina botulínica no detrusor mensalmente. O protocolo atual da instituição que orienta sobre o manejo pré-operatório da bacteriúria assintomática recomenda a administração de dose única de antibiótico na indução anestésica para todos os pacientes. De forma associada, é realizada a coleta de amostra para urocultura antes do procedimento, para que, caso o paciente evolua com sintomas clínicos de infecção, isto possa servir de base para um tratamento.

O objetivo da atualização do protocolo foi a prevenção da indução de resistência bacteriana gerada pelo uso desnecessário de antibióticos, assim como redução de reações adversas, tempo de internação e custos. Nossos pacientes sofrem um risco maior de desenvolver ITU pelas alterações funcionais da bexiga e forma de esvaziamento, conforme já discutido previamente, e ter opções terapêuticas nessas situações dependerá do uso racional dos antibióticos que temos disponível.

Neste estudo foram comparados três diferentes protocolos de tratamento da BA para a aplicação de BoNTA no detrusor, com foco no tempo de uso de antibiótico. Observado que tratar a BA por mais de 3 dias, 3 dias ou mesmo usar dose única de antibiótico não altera as taxas de ITU sintomática para esta população de pacientes.

Alguns vieses no presente relato são reconhecidos pelos autores. Foi utilizada amostra de conveniência (viés de seleção); foram realizadas 616 intervenções em 487 pacientes, ou seja, aproximadamente 20% dos pacientes participaram em mais de um dos grupos. A semelhança nos percentuais de infecção urinária após o procedimento nos três grupos pode decorrer de uma população sob risco semelhante (já que alguns pacientes se repetiram) agravada ainda pela baixa incidência do desfecho de interesse (11 no total).

No ano de 2015, após levantamento realizado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, não foram identificados casos de ITU relacionados ao procedimento.

5. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS

Pretende-se realizar um ensaio clínico multicêntrico e randomizado, avaliando o efeito do tratamento da bacteriúria assintomática na prevenção da infecção do trato urinário relacionada a aplicação de toxina botulínica no detrusor, em pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica. Serão comparados prospectivamente dois grupos de pacientes, sendo o grupo controle o que realizará tratamento da BA antes do procedimento e o grupo experimental aquele que receberá dose profilática de antibiótico na indução anestésica. Este é o desenho de estudo indicado por ser a melhor fonte de evidência científica e melhor fonte de determinação da eficácia de uma intervenção disponível.

A Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação possui unidades especializadas no atendimento de pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica, que realizam aplicação de toxina botulínica no detrusor. A participação destas outras unidades em um estudo multicêntrico ampliaria o número de casos, atingindo um número suficiente para se obter uma estimativa de precisão de resposta a cada tratamento envolvido.

6. ANEXOS

6.1 ANEXO A – SUBMISSÃO DO ARTIGO

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

6.1 ANEXO A – SUBMISSÃO DO ARTIGO

De: ees.bjid.0.3819e2.8e6df584@eesmail.elsevier.com
[ees.bjid.0.3819e2.8e6df584@eesmail.elsevier.com] em Nome de Brazilian
Journal of Infectious Diseases [delanopaiva@hotmail.com]
Enviado: segunda-feira, 21 de março de 2016 16:07
Para: acparadella@hotmail.com; acparadella@gmail.com; Ana Claudia
Paradella Freitas Maranhao
Assunto: A manuscript number has been assigned: BJID-D-16-00196

Ms. Ref. No.: BJID-D-16-00196
Title: Comparison of different antibiotic protocols for asymptomatic
bacteriuria in patients with neurogenic bladder treated with botulinum
toxin A
Brazilian Journal of Infectious Diseases

Dear Ana,

Your submission "Comparison of different antibiotic protocols for
asymptomatic bacteriuria in patients with neurogenic bladder treated
with botulinum toxin A" has been assigned manuscript number BJID-D-16-
00196.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/bjid/>
2. Enter your login details
3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to Brazilian Journal of Infectious
Diseases.

Kind regards,

Delano Paiva
Editorial Office
Brazilian Journal of Infectious Diseases



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da eficácia de tratamento da bacteriúria assintomática versus dose profilática de antimicrobiano em pacientes com bexiga neurogênica submetidos a aplicação intravesical de toxina botulínica

Pesquisador: ANA CLAUDIA PARADELLA FREITAS MARANHÃO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25893814.9.0000.0022

Instituição Proponente: ASSOCIACAO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 533.184

Data da Relatoria: 06/02/2014

Apresentação do Projeto:

A aplicação de toxina botulínica intravesical (detrusor e esfíncter) tem sido um procedimento comum para tratamento da hiperatividade detrusora em pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica que não respondem ao tratamento convencional. 3,5 O procedimento envolve penetração da barreira mucosa. Não há na literatura estudos que avaliem o benefício do tratamento da bacteriúria assintomática antes do procedimento, na redução de ITU pós operatória, para esta população de pacientes. Com o crescente problema da resistência bacteriana, a discussão sobre profilaxia antimicrobiana e sua duração são de extrema importância para evitar a resistência bacteriana induzida pelo uso desnecessário de antibióticos.

Os dados sociodemográficos, resultados de exames e o diagnóstico serão coletados do prontuário do paciente; dados relativos à ocorrência de infecção serão coletados do sistema de controle de infecção hospitalar.

Serão avaliados todos os indivíduos com lesão medular e bexiga neurogênica submetidos a aplicação intravesical de toxina botulínica no período entre 2007 e 2013.

Critérios de inclusão:

Indivíduos maiores de 18 anos, com lesão medular traumática e não traumática e bexiga

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A

Bairro: SMHS

CEP: 70.335-901

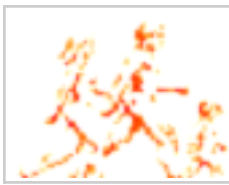
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3319-1494

Fax: (61)3319-1261

E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 533.184

neurogênica, que foram submetidos a aplicação de toxina botulínica intravesical (detrusor/ esfíncter). Todos os pacientes deverão ter realizado exame de urocultura antes do procedimento e 45 dias após o mesmo.

Critérios de exclusão:

Pacientes que não realizaram o procedimento ou que não possuem os dados necessários para análise comparativa.

Metodologia Proposta:

Estudo de intervenção com avaliação pré e pós mudança de procedimento. Serão avaliados dois grupos de pacientes, definidos como grupos 1 e 2.

Grupo 1 - realizou tratamento da bacteriúria assintomática com base no resultado da urocultura antes do procedimento urológico.

Grupo 2 - não realizou tratamento da bacteriúria assintomática antes do procedimento urológico e recebeu profilaxia antimicrobiana na indução anestésica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal:

Avaliar o efeito do tratamento da bacteriúria assintomática sobre as taxas de infecção urinária em pacientes submetidos a aplicação de toxina botulínica intravesical (detrusor / esfíncter).

Objetivos secundários:

- Avaliar os fatores de risco associados a ocorrência de ITU em pacientes submetidos a aplicação de toxina botulínica intravesical (detrusor / esfíncter).
- Avaliar os sintomas mais comuns de ITU nesta população de pacientes.
- Avaliar mudança da flora bacteriana após a realização do procedimento.
- Avaliar o perfil de sensibilidade bacteriana da urocultura de pacientes com bacteriúria assintomática em hospital de reabilitação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora os resultados da pesquisa podem beneficiar outros indivíduos, ocasionando na diminuição do risco de reações alérgicas e de outros eventos adversos relacionados ao uso de antimicrobianos, redução da resistência bacteriana induzida pelo uso desnecessário de antimicrobianos, redução da despesa com o antibiótico e sua administração. Os riscos da pesquisa são mínimos pois os dados serão obtidos do prontuário eletrônico e do banco de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação.

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A

Bairro: SMHS

CEP: 70.335-901

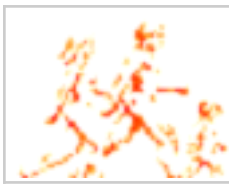
UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3319-1494

Fax: (61)3319-1261

E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 533.184

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Com o crescente problema da resistência bacteriana, a discussão sobre profilaxia antimicrobiana e sua duração são de extrema importância para evitar a resistência bacteriana induzida pelo uso desnecessário de antibióticos. Em função de não haver dados suficientes na literatura sobre o manejo perioperatório das cirurgias endourológicas em pacientes com lesão medular e bexiga neurogênica identificou-se a relevância desse estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A autora anexou a declaração de solicitação de isenção de termo de consentimento livre esclarecido, uma vez que os dados serão coletados do prontuário e de um banco de dados. A identidade dos pacientes será preservada, garantido dessa forma o sigilo e a confidencialidade.

Recomendações:

Modificar na folha de rosto o campo "Riscos": ocorrência de infecção urinária. Na verdade, esse não é considerado um risco da pesquisa, mas está relacionado aos fatores inerentes ao paciente e relacionados ao procedimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 18 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
Katia Torres Batista
(Coordenador)

Endereço: SMHS Quadra 501 Conjunto A

Bairro: SMHS

CEP: 70.335-901

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3319-1494

Fax: (61)3319-1261

E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br